

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Метилиоф, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Метилиоф, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метилпреднизолон.

Метилиоф, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 250 мг метилпреднизолона (в виде метилпреднизолона натрия сукцината).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий и бензиловый спирт (см. разделы 4.3 и 4.4).

Метилиоф, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 500 мг метилпреднизолона (в виде метилпреднизолона натрия сукцината).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий и бензиловый спирт (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Леофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Леофилизат

Белый или почти белый порошок.

Растворитель

Прозрачный и бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Метилиоф показан к применению у взрослых и детей* при:

Эндокринных заболеваниях:

- первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность (при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами, особенно в педиатрической практике);
- острая надпочечниковая недостаточность (может возникнуть необходимость в добавлении минералокортикостероидов);
- шок, являющийся следствием надпочечниковой недостаточности, или шок, при неэффективности симптоматической терапии, когда возможно наличие надпочечниковой недостаточности (если минералокортикостероидное действие нежелательно);
- в предоперационном периоде, в случае тяжелой травмы или тяжелого заболевания, у пациентов с установленной или подозреваемой надпочечниковой недостаточностью;
- врожденная гиперплазия надпочечников;
- подострый тиреоидит;
- гиперкальциемия на фоне онкологического заболевания.

Ревматических заболеваниях (в качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении):

- посттравматический остеоартрит;
- синовит при остеоартрите;
- ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами);
- острый и подострый бурсит;
- эпикондилит;
- острый неспецифический теносиновит;
- острый подагрический артрит;
- псориатический артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит.

Системных заболеваний соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии):

- системная красная волчанка (и волчаночный нефрит);
- острый ревмокардит;
- системный дерматомиозит (полимиозит);
- нодозный периартериит;
- синдром Гудпасчера.

Кожных заболеваниях:

- пузырчатка;
- тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона);
- эксфолиативный дерматит;
- тяжелый псориаз;
- герпетиформный буллезный дерматит;
- тяжелый себорейный дерматит;
- грибовидный микоз.

Аллергических реакциях (в случае тяжелых или инвалидизирующих состояний, при которых неэффективна обычная терапия):

- бронхиальная астма;
- контактный дерматит;
- атопический дерматит;
- сывороточная болезнь;
- сезонные или круглогодичные аллергические риниты;
- реакции повышенной чувствительности к лекарственным препаратам;
- посттрансфузионные реакции типа крапивницы;
- острый неинфекционный отек гортани.

Заболеваниях органа зрения (тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз):

- глазная форма *Herpes Zoster*;
- ирит и иридоциклит;
- хориоретинит;
- диффузный задний увеит и хориоидит;
- неврит зрительного нерва;
- симпатическая офтальмия;
- воспаление переднего сегмента;
- аллергический конъюнктивит;
- аллергические краевые язвы роговицы;
- кератит.

Заболеваниях желудочно-кишечного тракта (для выведения пациента из критического состояния):

- язвенный колит;
- регионарный энтерит.

Заболеваниях дыхательной системы:

- симптоматический саркоидоз;
- бериллиоз;
- молниеносный и диссеминированный туберкулез легких в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией;
- синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами;
- аспирационный пневмонит.

Гематологических заболеваниях:

- приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых (только внутривенное введение; внутримышечное введение противопоказано);
- вторичная тромбоцитопения у взрослых;
- эритробластопения (эритроцитарная анемия);
- врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологических заболеваниях (в качестве паллиативной терапии):

- лейкозы и лимфомы у взрослых;
- острые лейкозы у детей;
- для улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии.

Отечном синдроме:

- для стимуляции диуреза и достижения ремиссии протеинурии у пациентов с нефротическим синдромом без уремии.

Заболеваниях нервной системы:

- отек головного мозга, обусловленный опухолью – первичной или метастатической, и/или связанный с хирургической или лучевой терапией;
- обострения рассеянного склероза;
- острые травматические повреждения спинного мозга. Лечение следует начинать в первые 8 часов после происшедшей травмы.

Других показаниях к применению:

- туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);
- трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда;
- трансплантация органов;
- профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний.

*Применение препарата Метилиоф у детей в период роста возможно только по абсолютным показаниям и при особо тщательном наблюдении лечащего врача.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Требования к дозировке переменны. Дозировка подбирается в зависимости от заболевания, его тяжести и реакции пациента на протяжении всего периода лечения. Решение о соотношении риска и пользы должно приниматься в каждом индивидуальном случае на постоянной основе. Для контроля состояния пациента во время лечения следует использовать минимально возможную дозу кортикостероидов в течение минимального периода времени.

Надлежащую поддерживающую дозировку следует определять путем снижения начальной дозировки препарата небольшими уменьшениями через соответствующие интервалы времени до достижения минимальной дозировки, которая будет поддерживать адекватный клинический ответ.

Если после длительной терапии необходимо прекратить применение препарата, отмену следует проводить постепенно, а не резко (см. раздел 4.4).

После начального периода неотложной помощи следует рассмотреть возможность использования инъекционных препаратов более длительного действия или пероральных препаратов.

Рекомендованные дозы

В качестве дополнительной терапии при состояниях, угрожающих жизни, введите 30 мг/кг внутривенно (в/в) в течение не менее 30 минут. Дозу можно повторять каждые 4–6 часов в течение 48 часов.

Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном, предполагающая введение 250 мг/день или более в течение нескольких дней (обычно ≤ 5 дней), может применяться во время эпизодов обострения или состояний, не поддающихся стандартной терапии, таких как: ревматические заболевания, системная красная волчанка, отежные состояния, такие как гломерулонефрит или волчаночный нефрит. При рассеянном склерозе, не поддающемся

стандартной терапии (или во время эпизодов обострения), вводите дозировки по 500 или 1000 мг/день в течение 3 или 5 дней по 30 минут.

При других состояниях в качестве дополнительной терапии начальная доза будет варьировать от 10 до 500 мг в/в, в зависимости от клинического состояния. Для краткосрочного лечения тяжелых острых состояний могут потребоваться более высокие дозы. Начальные дозы до 250 мг следует вводить в/в в течение не менее 5 минут, тогда как более высокие дозы следует вводить в течение не менее 30 минут. Последующие дозы можно вводить в/в или внутримышечно (в/м) с интервалами, определяемыми реакцией пациента и клиническим состоянием.

Высокие дозы

Введение высокой дозы метилпреднизолона (более 500 мг) в течение менее 10 минут может вызвать аритмию, коллапс и остановку сердца; терапия глюкокортикостероидами (ГКС) является адъювантной, она не заменяет стандартную терапию; при терапии тяжелых состояний предпочтительно внутривенное введение препарата.

Дети

Детям следует вводить более низкие дозы (но не менее 0,5 мг/кг/сутки), однако при выборе дозы в первую очередь учитывают тяжесть состояния и реакцию пациента на терапию, а не возраст и массу тела.

Способ применения

Препарат Метилиоф можно вводить в виде в/в или в/м инъекции или в виде в/в инфузии, но при неотложных состояниях начинать лечение предпочтительно с в/в инъекции.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к метилпреднизолону или к другим ГКС или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Системные микозы.

Введение препарата интратекально, эпидурально.

Повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при в/м применении препарата).

Одновременное применение живых или ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата Метилиоф (см. раздел 4.4).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при наличии следующих заболеваний/состояний:

- язвенный колит, если существует угроза перфорации, абсцесса или другой гнойной инфекции;
- дивертикулит;
- при наличии свежих кишечных анастомозов;
- активная или латентная пептическая язва, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

- паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, ветряная оспа, корь, стронгилоидоз, активный или латентный туберкулез, опоясывающий лишай;
- почечная недостаточность, вторичная недостаточность коры надпочечников;
- артериальная гипертензия;
- остеопороз, миастения *gravis*;
- гипотиреоз, сахарный диабет;
- судорожный синдром;
- аллергические реакции (бронхоспазм) в анамнезе на введение метилпреднизолона;
- острый психоз;
- глаукома;
- у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.

Следует избегать применения препарата у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью препарат Метилиоф следует применять с осторожностью и только в случае абсолютной необходимости.

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда, так как применение препарата Метилиоф может привести к распространению очага некроза, замедлению формирования рубцовой ткани и, вследствие этого, к разрыву сердечной мышцы.

У пациентов с поражением глаз, вызванным вирусом простого герпеса, препарат Метилиоф также следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к перфорации роговицы.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста в связи с повышенной опасностью развития остеопороза и артериальной гипертензии.

У детей (особенно в случае длительной терапии) препарат Метилиоф необходимо применять с осторожностью.

Особые указания

- Поскольку осложнения терапии препаратом Метилиоф зависят от величины дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае на основании анализа соотношения польза/риск принимают решение о необходимости терапии метилпреднизолоном, а также определяют ее длительность и частоту введения препарата (ежедневное или прерывистое).
- С целью лучшего контроля состояния пациента следует применять наименьшую дозу препарата Метилиоф. При достижении эффекта при возможности следует постепенно уменьшить дозу до поддерживающей или прекратить лечение.
- Ввиду опасности развития аритмии применение препарата Метилиоф в высоких дозах следует проводить в условиях стационара, оснащенного необходимым оборудованием (электрокардиографом, дефибриллятором).
- При наступлении длительной спонтанной ремиссии лечение следует прекратить.
- При длительном лечении пациенту следует проходить регулярное обследование (рентгенография органов грудной клетки, определение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды, общий анализ мочи, измерение артериального давления, контроль массы тела, желательное проведение рентгенологического или

эндоскопического обследования при наличии в анамнезе язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта).

- Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, находящихся на длительной терапии препаратом Метилиоф. Задержка роста может наблюдаться у детей, получающих длительную ежедневную, разделенную на несколько доз терапию. Длительное ежедневное применение препарата у детей возможно только по абсолютным показаниям. Введение препарата через день может уменьшить риск развития этой нежелательной реакции или позволит избежать ее вовсе.
- Дети, получающие длительную терапию препаратом Метилиоф, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.
- Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности. Поражение печени, в том числе острый гепатит или повышение активности «печеночных» ферментов, может быть вызвано повторной пульс-терапией с внутривенным введением метилпреднизолона (обычно при начальной дозе 1 г и более в сутки). Первые признаки острого гепатита могут развиваться через несколько недель или позднее. В большинстве случаев эти нежелательные реакции разрешались после прекращения терапии, в связи с чем требуется проведение соответствующего контроля.
- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение (вплоть до летального исхода) у неиммунизированных детей или у взрослых, получающих препарат Метилиоф.
- Препарат также должен назначаться с большой осторожностью пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, такими как стронгилоидоз. Вызванная метилпреднизолоном иммуносупрессия у таких пациентов приводит к стронгилоидной гиперинфекции и диссеминации процесса с распространенной миграцией личинок, часто с развитием тяжелых форм энтероколита и грамотрицательной септицемии с возможным летальным исходом.
- Хотя контролируемые клинические исследования показали, что метилпреднизолон эффективно ускоряет процесс выздоровления при обострении рассеянного склероза, не установлено, что метилпреднизолон влияет на исход и на патогенез данного заболевания. Исследования также показали, что для достижения значимого эффекта необходимо вводить достаточно высокие дозы метилпреднизолона.
- Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при введении метилпреднизолона интратекально или эпидурально.
- Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих метилпреднизолон (обычно при длительной терапии высокими дозами).
- В связи с тем, что выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головного мозга у пациентов, которым проводилась терапия метилпреднизолоном, по сравнению с плацебо, системные ГКС, в том числе препарат Метилиоф, не показаны и не должны применяться для лечения повреждения головного мозга, обусловленного травмой. Причинная связь летальных исходов с применением метилпреднизолона натрия сукцината не установлена.

- На фоне терапии препаратом Метилиоф может увеличиваться восприимчивость к инфекциям, некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут развиваться новые инфекции. Также, снижается способность организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в различных системах организма человека, может быть связано с применением препарата Метилиоф, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный и гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать нетяжело, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. При этом чем более высокие дозы препарата применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.
- Пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы метилпреднизолона, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена или даже отсутствовать. Пациентам, получающим лечение препаратом Метилиоф в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.
- Применение препарата Метилиоф при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда препарат Метилиоф применяют для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.
- Если препарат Метилиоф назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация заболевания. Во время длительной терапии препаратом такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение.
- Сообщается, что у пациентов, получавших терапию препаратами метилпреднизолона отмечалась саркома Капоши. При отмене препарата может наступить клиническая ремиссия.
- Последние исследования показали, что ГКС не следует применять при септическом шоке ввиду отсутствия доказательств эффективности и возможного увеличения риска смертности у некоторых групп пациентов (с повышением концентрации креатинина в плазме крови или в случае развития вторичной инфекции на фоне терапии метилпреднизолоном).
- Инъекции препарата Метилиоф могут приводить к атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте инъекции. С целью снижения вероятности данного осложнения следует принять максимальные меры предосторожности и вводить только рекомендованную дозу препарата. Следует избегать введения препарата в дельтовидную мышцу из-за высокой частоты случаев атрофии подкожно-жировой клетчатки.
- Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию препаратом Метилиоф, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилактоидных реакций, перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно если у

данного пациента в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.

- При применении препарата Метилиоф в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты, времени введения и длительности терапии метилпреднизолоном. Степень супрессии ГГН системы можно уменьшить с помощью снижения дозы препарата или введением препарата через сутки. Этот тип относительной недостаточности может продолжаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить начать принимать препарат Метилиоф.
- Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене препарата Метилиоф.
- Синдром «отмены», не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены препарата Метилиоф после его длительного применения. Данный синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, снижение массы тела и/или снижение артериального давления. Предполагается, что данные эффекты возникают в связи с резким колебанием концентрации, а не по причине снижения концентрации метилпреднизолона в плазме крови.
- Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при проведении терапии ГКС, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии. Необходим рутинный мониторинг артериального давления и функции почек (креатинина). При подозрении на развитие острой склеродермической нефропатии следует тщательно контролировать артериальное давление.
- Так как метилпреднизолон может усиливать клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга, следует избегать применения метилпреднизолона у пациентов с этой болезнью.
- Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз метилпреднизолона у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении *gravis*) или у пациентов, одновременно получающих лечение антихолинэргическими препаратами, такими как периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение содержания креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.
- У пациентов с гипотиреозом или циррозом отмечается усиление фармакологического действия метилпреднизолона.
- Тиреотоксический периодический паралич (ТПП) может возникать у пациентов с гипертиреозом и гипокалиемией, вызванной метилпреднизолоном.

ТПП следует подозревать у пациентов, получающих лечение метилпреднизолоном, у которых наблюдаются признаки или симптомы мышечной слабости, особенно у пациентов с гипертиреозом.

При подозрении на ТПП необходимо тщательно контролировать уровень калия в крови и принимать адекватные меры для обеспечения восстановления его нормального уровня.

- Применение препарата Метилиоф может приводить к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови, ухудшению течения имеющегося сахарного диабета. Пациенты, получающие длительную терапию препаратом Метилиоф, могут быть предрасположенными к развитию сахарного диабета.
- На фоне терапии препаратом Метилиоф возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, неустойчивости настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических проявлений. Кроме того, могут усиливаться уже имеющаяся эмоциональная нестабильность или склонность к психотическим реакциям.
- Потенциально тяжелые психические расстройства могут возникать при применении препарата Метилиоф. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких дней или недель после начала терапии. Большинство реакций исчезает либо после снижения дозы, либо после отмены препарата. Несмотря на это, может потребоваться специфическое лечение.
- Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии депрессивного состояния и суицидальных попыток) необходимо обратиться за медицинской помощью. Также следует предупредить пациентов или их родственников о возможности развития психических нарушений во время или сразу после снижения дозы препарата или полной его отмены.
- Особую осторожность при применении системных ГКС требуется соблюдать при назначении пациентам с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе или их наличием в анамнезе у ближайших родственников. К ним относятся депрессивные или маниакально-депрессивные состояния и наличие в анамнезе психоза, обусловленного приемом стероидов. Необходим тщательный мониторинг пациентов с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе (особенно психозом, обусловленным приемом стероидов).
- Длительное применение препарата Метилиоф может привести к возникновению задней субкапсулярной и ядерной катаракты (особенно у детей), экзофтальма или глаукомы с возможным поражением зрительного нерва и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.
- В случае появления у пациента таких симптомов, как нарушение четкости зрения или других нарушений зрения, необходимо предусмотреть проведение консультации офтальмолога для выявления возможной причины, включая катаракту, глаукому или центральную серозную хориоретинопатию, которые были зарегистрированы после введения местных или системных ГКС.
- Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что, в свою очередь, может привести к отслойке сетчатки.

- Не рекомендуется применение ГКС у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирус герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы.
- В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности.
- При применении метилпреднизолона отмечается повышение артериального давления, задержка жидкости и солей в организме, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз. Данные эффекты в меньшей степени проявляются при применении синтетических производных, за исключением случаев применения их в больших дозах. Возможно, может потребоваться ограничение потребления соли и продуктов, содержащих калий.
- Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную тромбоземболию, при применении ГКС. Поэтому ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоземболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию острого панкреатита.
- Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия метилпреднизолоном может маскировать симптомы пептической язвы и в этом случае перфорация или кровотечение могут развиваться без значительного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита или симптомы и признаки других нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как перфорация, обструкция или панкреатит. При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) риск образования язв ЖКТ повышается.
- Такие нежелательные реакции при применении метилпреднизолона со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия, повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз метилпреднизолона и длительного лечения. В связи с этим, препарат Метилиоф следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим регулярный контроль сердечной функции. Применение низких доз препарата Метилиоф через день может снизить выраженность данных нежелательных реакций.
- Следует соблюдать осторожность при применении системных ГКС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Применение ГКС у данной группы пациентов возможно только в случае крайней необходимости. Необходим тщательный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда (выявлены случаи перфорации миокарда). Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих средства, стимулирующие деятельность сердца, например, дигоксин, вследствие электролитных расстройств/потери калия, обусловленных приемом стероидных препаратов.
- Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития симпатоадреналовых кризов у пациентов, страдающих феохромоцитомой, получающих системную терапию ГКС, в том числе метилпреднизолоном. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием метилпреднизолон следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

- При проведении комбинированной терапии метилпреднизолоном и циклоспорином наблюдались судороги.
- Кортикостероиды следует с осторожностью применять у пациентов с язвенным колитом (существует угроза перфорации кишечника, абсцедирования или другой гнойной инфекции), а также с дивертикулитами и недавно созданными кишечными анастомозами, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и остеопорозом, при наличии активной или латентной пептической язвы.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Восстановленные растворы данного лекарственного препарата содержат бензиловый спирт. Количество бензинового спирта составляет 9 мг на 1 мл растворителя.

Бензиловый спирт противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 27,58 мг натрия на 1 флакон (для дозировки 250 мг) и 55,37 мг натрия на 1 флакон (для дозировки 500 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Совместимость и стабильность растворов метилпреднизолона при в/в введении с другими лекарственными средствами, входящими в состав смесей для в/в введения, зависят от pH, концентрации, времени, температуры, а также от растворимости самого метилпреднизолона.

Препарат Метилиоф рекомендуется по возможности вводить отдельно от других лекарственных средств в виде в/в болюсных инъекций, в/в капельной инфузии или через дополнительную капельницу как второй раствор или через инфузионный насос.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 могут подавлять метаболизм метилпреднизолона, снижать его клиренс и повышать концентрацию в плазме крови. Для того чтобы избежать передозировки, следует титровать дозу метилпреднизолона.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут увеличивать клиренс метилпреднизолона. Это проявляется снижением концентрации метилпреднизолона в плазме крови, что может потребовать повышения дозы препарата для получения желаемого эффекта.

Субстраты изофермента CYP3A4: в присутствии другого субстрата изофермента CYP3A4 клиренс метилпреднизолона может меняться, что может потребовать соответствующей коррекции дозы метилпреднизолона. Существует вероятность того, что нежелательные явления, проявляющиеся при применении препаратов в виде монотерапии, могут возникать чаще при одновременном применении препаратов.

Приведенные ниже примеры взаимодействия лекарственных средств могут иметь важное клиническое значение:

Класс или тип лекарственного препарата	Взаимодействие/эффект
--	-----------------------

– лекарственный препарат или вещество	
Антибактериальные препараты – изониазид	Ингибитор изофермента CYP3A4. Кроме того, существует вероятность увеличения метилпреднизолоном степени ацетилирования и клиренса изониазида.
Антибиотик, противотуберкулёзный – рифампицин	Индуктор изофермента CYP3A4.
Пероральные антикоагулянты	Метилпреднизолон оказывает разнообразное влияние на действие непрямых антикоагулянтов. Сообщается как об усилении, так и об уменьшении эффекта антикоагулянтов, принимаемых одновременно с метилпреднизолоном. Для поддержания необходимого эффекта антикоагулянта необходим постоянный контроль коагулограммы.
Противоэпилептические препараты – карбамазепин	Индуктор и субстрат изофермента CYP3A4.
Противоэпилептические препараты – фенobarбитал – фенитоин	Индукторы изофермента CYP3A4.
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Метилпреднизолон может влиять на холинолитические препараты. 1. Сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении высоких доз метилпреднизолона и н-холинолитиков (см. раздел 4.4). 2. Отмечался антагонизм эффекта блокады панкурония и векурония при одновременном применении с метилпреднизолоном. Данный эффект можно ожидать при применении любых н-холинолитиков.
Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией <i>gravis</i> .
Гипогликемические препараты	Так как метилпреднизолон может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные препараты – апрепитант – фосапрепитант	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противогрибковые препараты – итраконазол – кетоконазол	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противовирусные препараты – ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. Ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и

	ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению их концентрации в плазме крови.
Ингибиторы ароматазы – аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией метилпреднизолоном.
Блокаторы кальциевых каналов – дилтиазем	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Пероральные контрацептивные препараты – этинилэстрадиол/норэтистерон	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4.
Иммунодепрессанты – циклоспорин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. 1. Одновременное применение метилпреднизолона и циклоспорина вызывает взаимное торможение метаболизма, что может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих препаратов. Поэтому вероятно, что нежелательные реакции, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. 2. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты – циклофосфамид – такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4.
Антибиотики-макролиды – кларитромицин – эритромицин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – высокие дозы аспирина (ацетилсалициловой кислоты)	1. Вероятно, повышение частоты случаев желудочно-кишечного кровотечения и образования язв при одновременном применении метилпреднизолона и НПВП. 2. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в высоких дозах, в течение длительного периода, что может привести к снижению концентрации салицилатов в плазме крови или увеличить риск токсичности салицилатов при отмене метилпреднизолона. Следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с метилпреднизолоном.

Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении метилпреднизолона и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков, амфотерицина В), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении метилпреднизолона и ксантинов или β_2 -агонистов.
--	---

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении препарата Метилиоф.

Имеется риск развития аритмий у пациентов на фоне гипокалиемии, принимающих сердечные гликозиды.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз метилпреднизолона самкам может приводить к возникновению пороков развития у плода. Однако, в ряде клинических исследований показано, что применение метилпреднизолона во время беременности, по-видимому, не вызывает врождённых аномалий. Так как адекватные исследования применения метилпреднизолона у человека не проводились, этот препарат следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения польза-риск для матери и плода. В случае принятия решения об отмене препарата во время беременности после длительной терапии, необходимо постепенно снижать дозу. Метилпреднизолон легко проникает через плаценту. В одном ретроспективном исследовании выявлено увеличение случаев рождения детей с низкой массой тела у матерей, получавших метилпреднизолон. Риск рождения детей с низкой массой тела зависит от дозы препарата и может быть минимизирован с помощью снижения дозы. Дети, рождённые от матерей, которые получали высокие дозы метилпреднизолона во время беременности, должны быть тщательно обследованы с целью выявления возможных симптомов гипофункции надпочечников, хотя надпочечниковая недостаточность редко встречается у новорождённых, матери которых получали ГКС во время беременности.

Влияние метилпреднизолона на течение и исход родов неизвестно.

Отмечались случаи развития катаракты у новорождённых, матери которых принимали метилпреднизолон во время беременности.

Лактация

Метилпреднизолон проникает в грудное молоко в количествах, которые могут вызвать задержку роста и взаимодействие с эндогенными ГКС, поэтому при необходимости применения препарата Метилиоф в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

Бензиловый спирт, входящий в состав растворителя, проникает через плаценту.

Фертильность

В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с возможностью развития головокружения, нарушения зрения и слабости при применении препарата Метилиоф, следует соблюдать осторожность лицам, управляющим транспортными средствами или занимающимися видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты двигательных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие нежелательные реакции были отмечены при введении препаратов метилпреднизолона способами, которые противопоказаны (интратекальное/эпидуральное): арахноидит, нарушения функции желудочно-кишечного тракта/мочевого пузыря, головная боль, менингит, парапарез/параплегия, судороги, нарушения чувствительности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Инфекционные заболевания, возникновение инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, перитонит**.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Сообщается, что у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном, отмечалась саркома Капоши. При отмене метилпреднизолона может наступить клиническая ремиссия.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Лейкоцитоз.
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции повышенной чувствительности (анафилактическая реакция, включая анафилаксию с наличием или без сосудистого коллапса, остановки сердца, бронхоспазма; анафилактоидная реакция), подавление реакций при проведении кожных проб.
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Нарушения менструального цикла, синдром Иценко-Кушинга, гипопитуитаризм, развитие

		синдрома «отмены» ГКС, снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у пациентов с сахарным диабетом, задержка роста и процесса окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), липоматоз.
Нарушения водно-электролитного обмена	Частота неизвестна	Задержка натрия, задержка жидкости, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз.
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Метаболический ацидоз, повышение аппетита (может привести к повышению массы тела), повышенное потоотделение, проявление латентного сахарного диабета, гипокалиемия.
Психические нарушения	Частота неизвестна	Расстройства мышления, аффективные расстройства (включая лабильность настроения, депрессивное настроение, состояние эйфории, лекарственную зависимость, суицидальное мышление), психотические нарушения (включая манию, делизии, галлюцинации, шизофрению или ее обострение), спутанность сознания, нарушение психики, тревога, изменение личности, быстрая смена настроения, неадекватное поведение, бессонница, раздражительность.
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Эпидуральный липоматоз, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия), судороги, парестезии, амнезия, головокружение, головная боль, вертиго.
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Хориоретинопатия, задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, вторичная грибковая или вирусная глазная инфекция, перфорация роговицы (при глазных проявлениях простого герпеса), нарушение четкости зрения.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Частота неизвестна	Повышение или снижение артериального давления, нарушения ритма сердца (аритмии, брадикардия, тахикардия), хроническая сердечная недостаточность (у пациентов с предрасположенностью), отек легких, гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей, обморок, тромбоз,

		тромбоэмболия (в том числе тромбоэмболия легочной артерии), васкулит, тромбофлебит, у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы. Имеются сообщения о нарушениях ритма сердца, и/или развитии циркуляторного коллапса, и/или об остановке сердца после быстрого в/в введения высоких доз метилпреднизолона (более 0,5 г, введенных в течение менее 10 мин). Во время и после в/в введения высоких доз метилпреднизолона также отмечались случаи брадикардии, однако они не обязательно зависели от скорости или длительности инфузии.
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит (в том числе язвенный), перфорация стенки кишечника, боль в животе, напряжение брюшной стенки, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, упорная икота.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы в плазме крови. Обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Ангioneвротический отек, атрофия кожи, стрии, петехии и экхимозы, снижение пигментации кожи, гиперпигментация, гирсутизм, сыпь, эритема, кожный зуд, крапивница, акне, медленное заживление ран, реакции в месте введения, истончение волос на голове, аллергический дерматит.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Остеонекроз, миопатия, мышечная слабость, остеопороз, патологические переломы, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз эпифизов трубчатых

		костей, разрывы сухожилий, в особенности Ахиллова сухожилия.
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Повышение концентрации мочевины в плазме крови, дислипидемия, повышение концентрации кальция в моче, гипокальциемия.
Прочие	Частота неизвестна	Периферические отеки, повышенная утомляемость, слабость, жжение и покалывание (особенно в области промежности после внутривенного введения), «стерильный абсцесс», увеличение или уменьшение подвижности и количества сперматозоидов.

*Имеются сообщения о развитии гепатита на фоне внутривенного введения препарата.

**Основным и тяжелым осложнением при заболеваниях органов ЖКТ (перфорации стенок желудка и кишечника, панкреатите) является перитонит (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: repl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz.

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: + 996 312 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg.

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический синдром острой передозировки метилпреднизолоном не описан. Сообщения о случаях острой токсичности при передозировке метилпреднизолоном крайне редки. При хронической передозировке метилпреднизолоном могут наблюдаться симптомы синдрома Иценко-Кушинга.

Лечение

Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Метилпреднизолон выводится при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кортикостероиды системного действия. Глюкокортикоиды.

Код АТХ: N02AB04

Механизм действия

Метилпреднизолон проникает через клеточные мембраны и образует комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином) и стимулируют транскрипцию мРНК и последующий синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект метилпреднизолона при системном применении. Метилпреднизолон не только оказывает существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияет на углеводный, белковый и жировой обмен. Кроме того, он влияет на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Фармакодинамические эффекты

Большинство показаний к применению метилпреднизолона обусловлено его противовоспалительными, иммунодепрессивными и противоаллергическими свойствами.

Благодаря этим свойствам достигаются следующие терапевтические эффекты:

- уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления;
- уменьшение вазодилатации;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- ингибирование фагоцитоза;
- уменьшение продукции простагландинов и родственных им соединений.

Метилпреднизолон обладает сильным противовоспалительным действием, причём его активность превышает таковую преднизолона, а способность вызывать задержку жидкости и ионов натрия ниже в сравнении с преднизолоном.

Метаболизм и механизм противовоспалительного действия метилпреднизолона натрия сукцината сходны с таковыми для метилпреднизолона. При парентеральном введении эквивалентных количеств биологическая активность обоих соединений одинакова. При в/в введении соотношение активности метилпреднизолона натрия сукцината и гидрокортизона натрия сукцината, рассчитанное по уменьшению числа эозинофилов, составляет не менее 4:1. Это хорошо коррелирует с данными по относительной активности метилпреднизолона и гидрокортизона при пероральном введении. Доза в 4 мг метилпреднизолона оказывает такое же глюкокортикостероидное (противовоспалительное) действие, как и 20 мг гидрокортизона. Метилпреднизолон обладает лишь незначительной минералокортикостероидной активностью (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

Метилпреднизолон обладает липолитической активностью, преимущественно распространяющейся на жировую клетчатку конечностей. Кроме того, метилпреднизолон проявляет липогенный эффект, который больше всего затрагивает область грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жирового депо в организме пациента. Метилпреднизолон оказывает катаболическое действие в отношении белков. Высвобождающиеся аминокислоты превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Потребление глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у пациентов с риском развития сахарного диабета.

Максимальная фармакологическая активность метилпреднизолона проявляется не на пике концентрации в плазме крови, а уже после него, следовательно, действие метилпреднизолона обусловлено в первую очередь его влиянием на активность ферментов.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение метилпреднизолона натрия сукцината было исследовано при острых повреждениях спинного мозга в двух рандомизированных двойных слепых сравнительных национальных исследованиях острых травм спинного мозга (NASCIS 2 и 3). Эффект высокой дозы метилпреднизолона натрия сукцината, введенной в виде начального болюса 30 мг/кг в/в в течение 15 минут с последующей непрерывной инфузией 5,4 мг/кг/час в течение 24 часов, спустя 45 минут после введения начальной дозы, был значительным для неврологического восстановления при введении пациентам в течение 8 часов после травмы (NASCIS 2), а восстановление двигательных функций было лучше у тех пациентов, которые

начали лечение в течение 3–8 часов после травмы и получали препарат по той же схеме в течение 48 часов NASCIS 3).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При любом способе введения метилпреднизолон натрия сукцинат в значительной степени и быстро гидролизуются под действием холинэстераз с образованием активной формы — свободного метилпреднизолон. После в/в инфузии 30 мг/кг в течение 20 мин, или 1 г в течение 30–60 мин примерно через 15 мин достигается пик концентрации метилпреднизолон в плазме крови (около 20 мкг/мл). Спустя примерно 25 мин после в/в болюсного введения 40 мг метилпреднизолон достигается пик его концентрации в плазме крови, равный 42–47 мкг/100 мл. При в/м введении 40 мг через 120 мин достигается концентрация метилпреднизолон в плазме крови, равная 34 мкг/100 мл. При в/м введении достигается более низкое пиковое значение, чем при в/в введении. Средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1 ч после в/м введения 40 мг метилпреднизолон натрия сукцинат и составляет 454 нг/мл. Через 12 ч концентрация метилпреднизолон в плазме крови снижается до 31,9 нг/мл, а через 18 ч — метилпреднизолон в крови не обнаруживается. Сравнение площадей под кривой «концентрация-время» указывает на одинаковую эффективность действия при в/в и в/м введении эквивалентных доз метилпреднизолон натрия сукцинат.

После в/м введения препарат присутствует в плазме крови в течение более длительного периода, чем после в/в введения, если введено эквивалентное количество метилпреднизолон. Принимая во внимание механизм действия метилпреднизолон, можно считать, что эти различия имеют минимальное клиническое значение.

Клинический эффект обычно наблюдается через 4–6 ч после введения. При лечении бронхиальной астмы первые положительные результаты выявляются уже через 1–2 ч.

Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда концентрация метилпреднизолон в плазме крови уже не определяется. Длительность противовоспалительной активности метилпреднизолон примерно равна длительности подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

Распределение

Метилпреднизолон активно распределяется в ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и проникает в грудное молоко. Объем распределения равен приблизительно 1,4 мл/кг. Связь метилпреднизолон с белками плазмы крови (альбумином и кортикостероид-связывающим глобулином) — примерно 40–90%.

Биотрансформация

Метилпреднизолон метаболизируется в печени, преимущественно с помощью изофермента CYP3A4, и этот процесс качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основными метаболитами являются 20 α -гидроксиметилпреднизолон и 20 β -гидроксиметилпреднизолон.

Как и многие другие субстраты изофермента CYP3A4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных транспортных белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Метилпреднизолон является субстратом изофермента СYP3A4. Изофермент СYP3A4 является основным изоферментом в наиболее распространённом подсемействе изоферментов СYP в печени взрослого человека. Этот изофермент катализирует бета-гидроксилирование стероидов – основной этап I фазы метаболизма как эндогенных, так и синтетических ГКС. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента СYP3A4, некоторые из них (так же, как и другие препараты) влияют на метаболизм метилпреднизолона с помощью индукции или ингибирования изофермента СYP3A4 (см. раздел 4.5).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) метилпреднизолона натрия сукцината из плазмы крови составляет 2,3–4 ч и, вероятно, не зависит от пути введения. Общий клиренс 5–6 мл/мин/кг. Метилпреднизолон – ГКС с промежуточной продолжительностью действия. Его $T_{1/2}$ из организма человека составляет 12–36 ч. За счёт внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между $T_{1/2}$ метилпреднизолона из плазмы крови и $T_{1/2}$ из организма в целом. Метаболиты выводятся в основном почками, как в несвязанной форме, так и в форме глюкуронидов и сульфатов, которые образуются преимущественно в печени и частично – в почках. После в/в введения метилпреднизолона, меченного углеродом ^{14}C , 75% общей радиоактивности выводится почками в течение 96 ч, 9% выводится через кишечник в течение 5 дней и 20% обнаруживается в желчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Натрия дигидрофосфата моногидрат
Динатрия гидрофосфат безводный
Натрия гидроксид (для коррекции pH).

Растворитель (бактериостатическая вода для инъекций)

Бензиловый спирт
Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препараты, несовместимые с метилпреднизолоном в растворе: аллопуринол натрия, доксапрама гидрохлорид, тигециклин, дилтиазема гидрохлорид, глюконат кальция, векурония бромид, рокурония бромид, цисатракуриум бесилат, гликопирролат, пропофол.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат: 2 года

Растворитель (бактериостатическая вода для инъекций): 3 года

Срок годности комплекта: 2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата с использованием растворителя, поставляемого в комплекте с препаратом подтверждена в течение 48 часов при 15–25°C.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия и восстановления не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

После разбавления

Восстановленный раствор может быть дополнительно разбавлен 5% раствором декстрозы, 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы в 0,45% или 0,9% растворе натрия хлорида. После разбавления раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат (невскрытый флакон и ампула): хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг или 500 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 6R (вместимостью 10 мл для препарата с дозировкой 250 мг) и вместимостью 10R (вместимостью 13,5 мл для препарата с дозировкой 500 мг), укупоренные бромбутиловой пробкой и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой белого цвета типа «флип-офф» (для препарата с дозировкой 250 мг) и алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой синего цвета типа «флип-офф» (для препарата с дозировкой 500 мг).

Растворитель (бактериостатическая вода для инъекций): По 4 мл (для препарата с дозировкой 250 мг) и по 7,8 мл (для препарата с дозировкой 500 мг) в ампулах из бесцветного стекла I гидролитического класса с кольцом излома.

По одному флакону с лиофилизатом и по одной ампуле с растворителем вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление растворов

Восстановление

Раствор препарата готовят непосредственно перед введением, следующим образом:

1. Введите растворитель во флакон с лиофилизатом, соблюдая правила асептики. Используйте только специальный растворитель, поставляемый в комплекте с препаратом

(для восстановления препарата с дозировкой 250 мг следует использовать 4,0 мл растворителя, для восстановления препарата с дозировкой 500 мг следует использовать 7,8 мл растворителя).

2. Встряхните флакон до полного растворения лиофилизата. Необходимо визуально проверить раствор на предмет изменения цвета или появления осадка. Восстановленный раствор должен быть бесцветным и прозрачным, без видимых посторонних частиц. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

3. Проколите иглой центр пробки так, чтобы был виден кончик иглы.

4. Переверните флакон и наберите шприцем необходимое количество раствора.

Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата должен быть утилизирован.

Для внутримышечных и внутривенных инъекций дальнейшее разбавление раствора не требуется.

Разбавление

Препарат может быть также введен в виде инфузии. Для этого необходимо приготовить раствор путем смешивания исходного раствора препарата с 5% водным раствором декстрозы, с 0,9% раствором натрия хлорида, с 5% раствором декстрозы в 0,45% или 0,9% растворе натрия хлорида.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 075100, ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, уезд Ильфов

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ромфарма»

Адрес: 121596, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Можайский, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, помещ. 23/6

Телефон/факс: (495) 787-78-44

Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (495) 799-21-86

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru.

Республика Казахстан, Кыргызская Республика

Представительство К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 050013, г. Алматы, Бульвар Бухар Жырау, д. 33, БЦ «Женіс», офис 41

Телефон: 8 (727) 247-07-85

Факс: 8 (727) 376-35-88

Адрес электронной почты: amangul-62@mail.ru.

Республика Армения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: 075100, Румыния, уезд Ильфов, г. Отопень, ул. Ероилор №1А

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метилиоф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.